Case Reports Korean Circulation J 2001;31(2):256-261

Urokinase 국소 주입법으로 치료한 호산구 증다증에 동반된 대량 심부정맥 혈전증 1례

연세대학교 의과대학 심장혈관병원 심장내과 심혈관연구소,[1] 진단방사선과[2]
정인현[1] · 최동훈[1] · 김혜진[1] · 경희두[1] · 구본권[1] · 조승연[1] · 이도연[2]

A Case of Eosinophilia Associated with Massive Deep Vein Thrombosis Treated with Local Urokinase Infusion

In Hyun Jung, MD[1], Donghoon Choi, MD[1], Hye Jin Kim, MD[1], Hee Doo Kyung, MD[1], Bon-Kwon Koo, MD[1], Seung-Yun Cho, MD[1] and Do Yun Lee, MD[2]

[1]Cardiology Division, Yonsei Cardiovascular Center and Cardiovascular Research Institute,
[2]Radiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Venous thrombosis is uncommon in young individuals. Hypereosinophilia is a rare cause of thrombosis that usually involves the heart and small vessels like such as retinal vessels. We report a case of massive deep vein thrombosis that developed in a young patient with hypereosinophilia who was successfully treated with continuous local infusion of urokinase. **(Korean Circulation J 2001;31(2):256-261)**

KEY WORDS : Deep vein thrombosis · Eosinophilia · Urokinase.

서 론

심부정맥 혈전증은 대부분 고령, 수술 등의 전형적인 위험인자가 있는 환자에서 발생한다.[1)] 증상이 없이 저절로 치유되는 경우도 있지만 심한 경우는 폐혈전증이나 반복되는 혈전증, 후혈전증 증후군(post - thrombotic syndrome) 등으로 사망할 수도 있고 장기 생존율도 낮은 것으로 알려져 있으므로 진단이 되면 혈전증 자체에 대한 치료 및 재발을 방지하기 위한 원인 질환에 대한 조사와 이에 대한 치료가 반드시 동반되어야 한다.[2)]

논문접수일 : 2000년 12월 4일
심사완료일 : 2001년 2월 28일
교신저자 : 최동훈, 120 - 752 서울 서대문구 신촌동
연세대학교 의과대학 심장혈관병원 심장내과 심혈관연구소
전화 : (02) 361 - 7049 · 전송 : (02) 393 - 2041
E - mail : cdhlyj@yumc.yonsei.ac.kr

드물게는 임상적으로 위험인자가 없는 젊은 환자에서도 심부정맥 혈전증이 발생하는데 이 경우는 유전적 질환이나 혈액 응고 인자의 이상 등으로 인한 과응고상태가 선행되는 경우가 많다.[3)4)] 특발성 과호산구 증후군도 혈액의 과응고상태를 유발하는 질환중의 하나이지만 혈전이 망막혈관과 같은 작은 혈관이나 심장에 생기는 경우가 많고 심부정맥 혈전증은 잘 발생하지 않는 것으로 알려져 있다.[5)]

저자들은 젊은 남자환자에서 호산구 증다증 이외의 다른 위험인자 없이 발생한 심부정맥 혈전증 1례를 urokinase 국소주입법으로 성공적으로 치료하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

36세 남자 환자가 양측 하지부종과 압통을 주소로

내원하였다. 환자는 평소 건강하였으나 내원 1주일 전부터 좌측 하지부위의 부종이 생겨 점차 심해졌고 내원 4일 전부터는 우측 하지에도 부종과 압통이 발생하여 타 병원에 내원하여 시행한 컴퓨터 단층촬영상 심부정맥 혈전증으로 진단받고 본원으로 전원되었다. 기생충 감염, 알레르기 질환, 약진 등의 병력은 없었고 가족력에서도 특이사항이 없었다. 내원 당시 환자는 급성병색을 보였으며 혈압 120/70 mmHg, 체온 36℃, 맥박수 86/분, 호흡수 18/분이었다. 경정맥 확장 소견은 없었고 흉부청진상 심음과 호흡음은 정상이었다. 양측하지에서 압통과 부종이 관찰되었으나 하지의 동맥들은 잘 촉지되었다.

말초혈액검사상 백혈구 21,500/mm^3(호중구 35.5%, 림프구 16.2%, 호산구 45.7%(9,800/mm^3), 단핵구 2.3%), 혈색소 11.4 g/dl, 혈소판 337,000/mm^3였고 ESR 26 mm/hr였다. P time(INR)은 1.09, aPTT 38.1초, thrombin time 23.4초로 정상이었다. 간 및 폐흡충에 대한 피내반응검사는 모두 음성이었고 기생충에 대한 ELISA검사도 모두 음성이었다. 면역혈청학 검사상 rheumatoid factor, VDRL도 음성소견을 보였다. 간염 검사에서 HBsAg, Anti-HBc, HBeAg이 양성이었고 HBV-DNA는 5609.6 pg/ml였다. ANA, ANCA, anti-phospolipid Ab IgG 및 IgM 모두 음성이었으나 lupus anticoagulant는 양성이었다. Protein C 73%, protein S 84%, anti-thrombin III 62%였고 factor V는 정상이었다.

심전도 및 흉부 X-선 사진은 정상이었다. 경흉부 심장초음파검사상 방실의 크기나 수축기능은 정상이었고 심실의 비후나 심실내의 혈전, 심낭삼출은 관찰되지 않았다(Fig. 1).

입원 당일 헤파린을 투여하기 시작하였고 초음파 유도하에 양측 오금정맥(popliteal vein)을 천자하여 정맥조영술을 시행하였다. 정맥조영술상 하대정맥 원위부로 부터 양쪽 오금정맥까지 이르는 거대한 혈전으로 의심되는 광범위한 음영결손이 관찰되었다(Fig. 2). 이어 sheath를 통하여 Multi-sideport(Cook® Bloomington, USA)카테터를 양측 표재대퇴정맥에 위치시키고 혈전용해제를 병변부위에 국소적으로 투여하는 방법으로 각각의 도관을 통해 urokinase를 30,000 U/hr의 속도로 지속적으로 투여하였다. 입원 2일째 시행한 추적 정맥조영술상 좌측 표재대퇴정맥의 혈전은 거의 소실되었으나 골반정맥과 공통대퇴정맥의 혈전은 여전히 관찰되었으며 우측 심부정맥의 혈전은 크기는 줄었으나 여전히 관찰되었다. 매일 정맥조영술로 추적 관찰하면서 혈전이 용해되는 부위까지 조금씩 카테터를 진행시키는 방법으로 혈전 용해제를 국소 투여하였으며, 입원 4일째까지 urokinase 480만 단위가 주입되었고 양측 표재대퇴정맥의 혈전은 거의 다 소실되었으나 양측 공통장골정맥에서는 혈전에 의한 부분폐색이 관찰되었다. 입원 5일째 양측 공통장골정맥의 혈전들이 더 많이 소실된 것을 확인하고 도관을 제거하였으며 입원 6일째 부터는 coumadin으로 전환하였다. 입원 7일째 폐관류 스캔

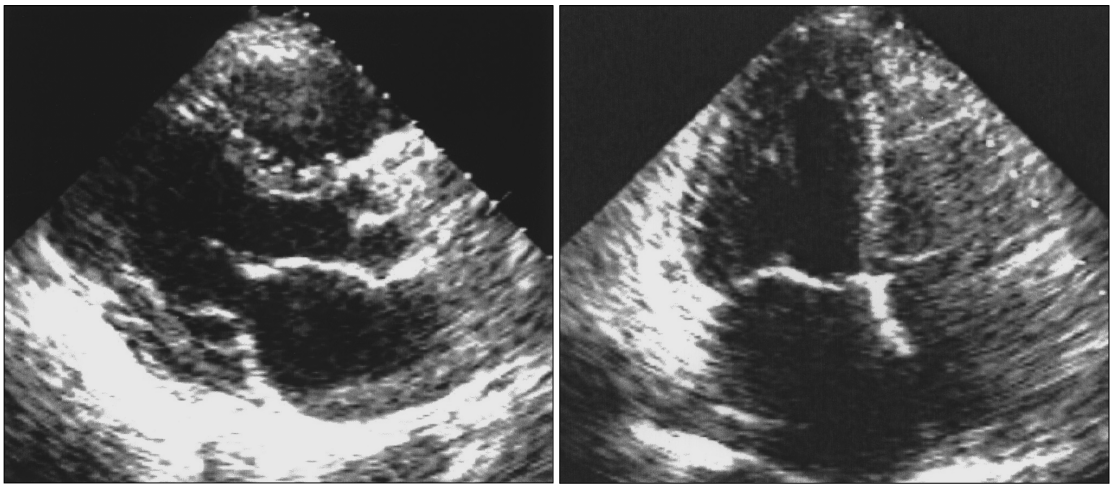

Fig. 1. Transthoracic echocardiography reveals no deposition of thrombus or eosinophils within the ventricular cavity.

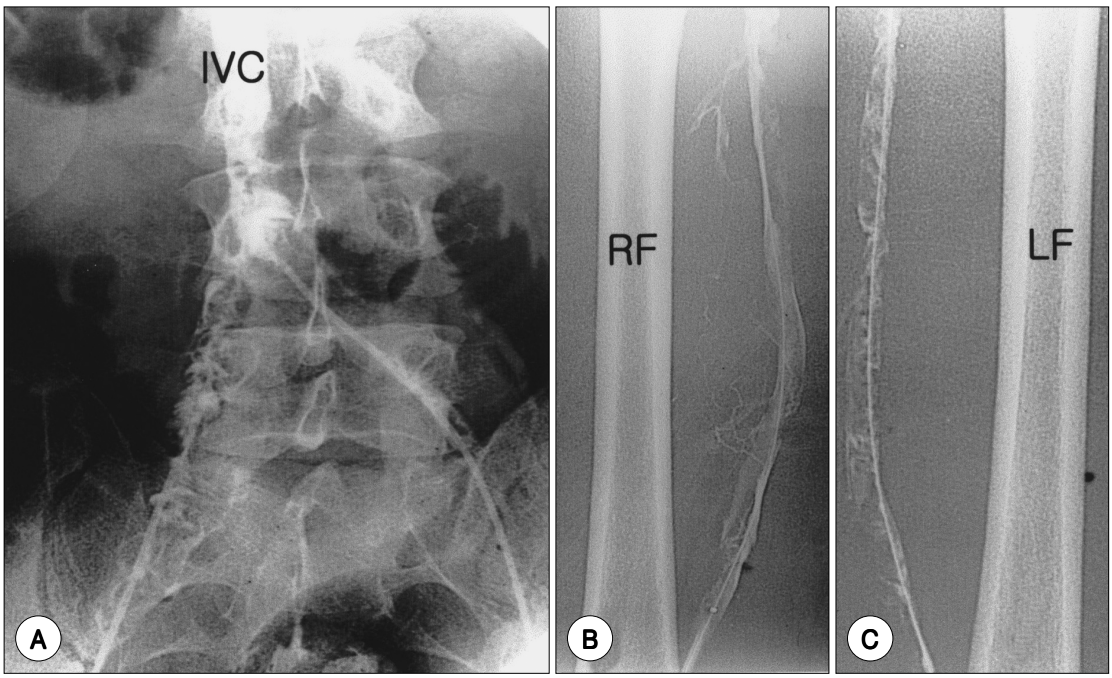

Fig. 2. Venogram on admission shows multiple filling defects from distal inferior vena cava (A) to both popliteal veins (B, C). IVC : inferior vena cava, RF : right femur, LF : left femur.

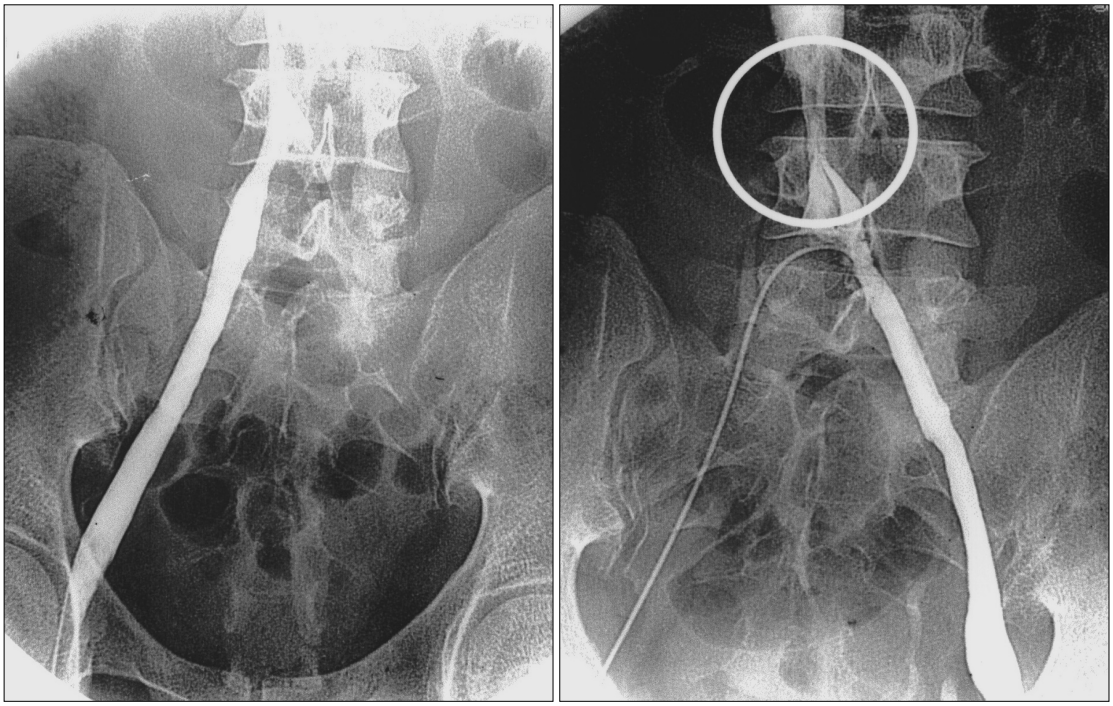

Fig. 3. Follow-up venogram after thrombolysis and heparin infusion shows a resolution of the previous multiple filling defects within both iliac and femoral veins. There is a filling defect remaining at distal inferior vena cava (white circle) which is suggestive of organized thrombi.

을 시행 하였으며 폐색전증으로 의심할 만한 음영결손 부위는 관찰 되지 않았다. 입원 18일째 시행한 정맥조영술 상에서는 양측 공통장골정맥과 좌측 표재대퇴정맥은 정상이었으나 하대정맥의 원위부에서는 만성혈전에 의한 것으로 사료되는 협착소견이 관찰되었다(Fig. 3). 과호산구증에 대해서는 glucocorticoid의 사용을 고려하였으나 B형 간염 바이러스의 활성도가 높은 것으로 판단하여 약물 투여 없이 경과를 관찰하기로 결정하였다. 퇴원 후 3개월째 외래에서 시행한 말초혈액 검사에서도 호산구는 11,660/mm^3로 여전히 증가되어 있는 소견을 보였다. 환자는 현재 매일 coumadin 5 mg을 복용하고 있으며 심부정맥 혈전증의 재발 없이 외래추적 관찰 중이다.

고 안

심부정맥 혈전증의 위험인자로는 50세 이상의 노령, 장기간의 침상생활, 외상, 수술, 임신, 악성종양 등과 응혈능 항진 상태를 유발하는 anti-thrombin III, protein C, protein S의 결핍, antiphospholipid antibody의 존재, 경구피임제와 여성호르몬 대치요법 등이 있고 유전적 소인인 factor V Leiden mutation이나 G20210A prothrombin gene mutation 등이 있다.[1)15)] 그 밖에 드물지만 methionine대사에 관여하는 효소나 cobalamin, folate, pyridoxine과 같은 비타민의 결핍으로 인해 발생되는 hyperhomo-cysteinemia도 혈전증을 유발한다는 보고가 있다.[16)]

특발성 과호산구 증후군과 같이 장기간 호산구 증다증이 지속되는 경우에도 호산구에서 유리되는 주 염기성 단백(major base protein), 호산구성 양이온 단백(eosinophilic cationic protein), 호산구성 신경독소(eosinophil-derived neurotoxin) 등의 양이온 단백질들이 혈관 내피세포에 손상을 일으켜 혈전증을 유발하는 것으로 알려져 있다.[17)18)] 그러나 이 경우 동반되는 혈전증은 심장이나 작은 혈관에서 주로 발생하고 심부정맥 혈전증은 잘 생기지 않는 것으로 알려져 있으며, 다른 혈관의 섬유화나 혈전증을 동반하지 않고 심부정맥 혈전증만 단독적으로 발생하는 경우는 매우 드문 것으로 알려져 있다.[5)] Elouaer-Blanc 등[7)]은 특발성 과호산구 증후군과 동반된 간정맥 혈전증을 보고한 바 있는데, 이 증례에서 세 주간정맥(main hepatic vein)이 모두 심한 섬유화로 완전히 막혀 있었을 뿐 아니라, 심내막의 벽재성 혈전(mural thrombi)과 섬유화 및 폐혈관, 특히 기관지소동맥(bronchial arteriol)과 같은 작은 혈관의 섬유화 등의 다른 장기 침범이 동반되어 있음을 부검을 통해 확인하였다. 그러나 Walker[8)]는 본 증례의 경우처럼 30세 남자환자에서 기관 실질이나 내부장기의 침범이 발견되지 않고 호산구 증다증만 동반된 간정맥 혈전증을 보고 하였다. 국내에서는 호산구 증다증이나 특발성 과호산구 증후군에 대한 여러 연구들이 있었으나 다른 장기의 침범 없이 심부정맥 혈전증만 동반된 경우는 보고된 바가 없었다.[10-14)] 본 증례에서 호산구 증다증과 심부정맥 혈전증이 서로 인과관계 없이 우연히 동반되었을 수도 있다. 그러나 Elouaer-Blanc 등[7)]이 기술한 바와 같이 위험인자가 없는 젊은 환자에서 심부정맥 혈전증이 발생할 가능성과 다른 원인 없이 호산구 증다증이 발생할 가능성이 아주 낮은 점을 고려해볼 때 본 환자의 경우 심부정맥 혈전증 발생의 원인을 호산구 증다증이라고 추정할 수 있을 것이다.

특발성 과호산구 증후군은 다음과 같이 3가지 조건을 만족하여야 한다.[19)] (1) 말초혈액에서 호산구수가 1,500/mm^3이상으로 6개월 이상 지속되거나 6개월 미만이라도 호산구 증다증과 관련하여 사망한 경우와 (2) 호산구 증다증의 다른 원인을 찾을 수 없으며 (3) 순환계, 중추신경계 및 내부 장기의 침범에 대한 증상이 있어야 한다.

본 증례에서 보였던 호산구 증다증에 대하여 저자들은 그 원인을 밝혀내지 못하였으며 환자가 이전에 혈액검사를 받아 본 적이 없고 퇴원 후 3개월 이상 호산구 증다증이 지속되는 것으로 보아 특발성 과호산구 증후군으로 진행되는 과정이라고 추정하였다. 그러나 1973년 Spitzer와 Garson이 급성 아림프구성 백혈병과 동반된 과호산구증다증으로 진단받은 23명의 환자를 보고한 이후 이 두 질환의 연관성에 대한 많은 가설이 보고되었으며 본 증례에서도 이러한 가능성을 배제하기 위해 골수흡인 및 골수생검 등의 검사를 진행하여야 하나 환자의 동의를 얻지 못하여 시행 하지 못하였다.[20)] 따라서 특발성 과호산구 증후군으로 진단을 내리기 위해서는 장기적인 추적관찰이 필요할 것이다.

본 증례에서 lupus anticoagulant가 양성이었다. 아직 그 정확한 기전은 밝혀진 바 없으나 lupus anticoagulant가 혈전증의 위험요소가 될 수 있으므로 이 환

자에서 심부정맥 혈전증과의 관련성을 고려해야 할 것이다.[21)22)] 그러나 본 증례의 경우 antiphospholipid antibody IgM과 IgG가 모두 음성이었고 lupus anticoagulant가 양성인 경우 90%에서 연장되는 aPTT가 정상이었다.[22)] 그리고 간 질환이 있는 환자의 경우 antiphospholipid antibody가 위양성으로 나올 수 있기 때문에[23)] lupus anticoagulant는 위양성으로 판단하였다.

심부정맥 혈전증을 가진 환자의 치료 목적은 폐혈전증을 예방하고 정맥의 개관(venous patency)과 판막의 기능을 유지시킴으로써 postphlebitic syndrome을 예방하는 것이다. 치료는 헤파린과 같이 즉각적인 항응고 효과를 갖는 약물로 시작해야 하며 정주 또는 피하주사 할 수 있고 치료 후 첫 24시간 이내 치료 적정 농도까지 오르지 못하면 재발율이 15배나 증가하는 것으로 알려져 있다.[15)] 최근에는 이러한 혈전증의 치료에 투여와 추적관찰이 쉬운 저분자량 헤파린(Low-molecular-weight-heparin)이 많이 사용되고 있으며 혈전증의 재발과 혈전의 진행을 예방하는 데 있어서 기존에 사용되던 헤파린과 효과면에서 동등하다고 알려져 있다.[24)] 일반적으로 헤파린을 5일간 사용한 후에 coumadin과 같은 비타민 K 길항제로 전환하며 경구용 항응고제는 재발을 막기 위해서 최소 3개월 이상 사용한다.[1)15)]

또한 tissue plasminogen activator와 같은 혈전용해제를 사용한 후 항응고제를 사용하는 것이 항응고제 단독요법에 비해 더 효과적인 것으로 알려져 있으며, 혈전용해제 치료는 정맥의 통관성이 유지되고 정맥판막이 정상적인 구조를 회복할 때까지 사용해야 한다.[25)] 그러나 항응고제 단독 사용에 비해 출혈의 위험성이 2배 가량 높으며 특히 두개강내 출혈 등은 2배 내지 4배나 더 높은 것으로 보고되고 있어서 혈전용해제는 발생된 지 오랜 시간이 지나지 않은 큰 혈전에 국한하여 사용할 것을 권장하고 있다.[26)]

이러한 이유로 심부정맥 혈전증을 치료하는데 있어서 과거에는 전신적으로 혈전용해제를 투여했었으나 최근에는 병변부위에 대하여 국소투여(regional infusion)하는 방법이 선호되고 있다. 즉 카테터를 통해 혈전부위에 직접 혈전용해제를 투여함으로써 혈전내로 전달되는 혈전용해제의 국소 농도를 더 많이 높여 효능을 최대화할 수 있다. 뿐만 아니라 치료기간을 감소시킬 수 있고 혈전용해제를 전신적으로 투여함으로써 야기되는 합병증의 발생율을 줄일 수 있다.[26)]

본 증례에서도 진단 당시 광범위한 부위의 혈전증이 있어서 매일 추적 정맥조영술을 시행하면서 카테터를 통하여 혈전에 직접 혈전용해제를 투여하는 방법(catheter directed-thrombolysis)으로 혈전이 소실된 것을 확인할 때까지 투여하였고 다량의 혈전을 합병증 없이 성공적으로 치료할 수 있었다.

요 약

저자들은 다른 위험인자가 없는 젊은 남자 환자에서 호산구증다증과 동반된 심부정맥혈전증 1례를 경험하고 이를 urokinase 국소투여법으로 성공적으로 치료하였기에 보고하는 바이다.

중심 단어 : 심부정맥혈전증 · 호산구증다증 · Urokinase.

REFERENCES

1) Lensing AW, Prandoni P, Prins MH, Buller HR. *Deep-vein thrombosis. Lancet 1999;353:479-85.*
2) Kniffin WD, Baron JA, Barett J, Birkmeyer JD, Anderson FA. *The epidemiology of diagnosed pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis in the elderly. Arch Intern Med 1994;154:861-6.*
3) Kearon C, Crowther M, Hirsh J. *Management of patients with hereditary hypercoagulable disorders. Ann Rev Med 2000;51:169-85.*
4) Gurgey A. *Clinical manifestations in thrombotic children with factor V Leiden mutation. Pediatr Hematol Oncol 1999;16:233-7.*
5) Weller PF, Bubley GJ. *The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood 1994;83:2759-79.*
6) Ferguson GT, Starkebaum G. *Thromboangiitis obliterans associated with idiopathic hypereosinophilia. Arch Intern Med 1985;145:1726-8.*
7) Elouaer-Blanc L, Zafrani ES, Farcet JP, Saint-Marc Girardin FM, Mathieu D, Dhumeaux D. *Hepatic vein obstruction in idiopathic hypereosinophilic syndrome. Arch Intern Med 1985;145:751-3.*
8) Walker M. *Idiopathic hypereosinophilia associated with hepatic vein thrombosis. Arch Intern Med 1987;147:2220-1.*
9) Schulman H, Hertzog L, Zirkin H, Hertzanu Y. *Cerebral sinovenous thrombosis in the idiopathic hypereosinophilic syndrome in childhood. Pediatr Radiol 1999;29:595-7.*
10) Kim KT, Lee IJ, Chung KY, Chun SI. *Hypereosinophilic Syndrome on the Extremities Associated with abnormal Peripheral Blood Circulation. Kor J Dermatol 1995;33:104-8.*
11) Chung JP, Nam DK, Lee SJ, Lee EK, Han JS, Ko YW. *A Clinical Study on Eosinophilia; With a Report of 5 Cases of Hypereosinophilic Syndrome. Kor J Hematol 1988;23:127-37.*
12) Shin KS, Choi YM, Chae SA, Hyung SM. *A Clinical Study*

of Cause of Eosinophilia. Chungbuk Med J 1996;6:105-14.
13) Yim SJ, Hong KW, Oh HJ, Khang KK, Han SS, Kim KH. *A Case of Hypereosinophilic Syndrome. Kor J Hematol 1983;18:227.*
14) Lee SB, Choi OS, Kang HS, Choe CW, Kim KS, Kim MS, *et al. A Case of Multifocal Cerebral Infarction Associated with Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome. Kor J Med 1997;52:419-23.*
15) Weinmann EE, Salzman EW. *Deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1994;15:1630-41.*
16) den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WB, Rosendaal FR, Haak HL, Wijermans PW, *et al. Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? Lancet 1995;345:882-5.*
17) Mukai HY, Ninomiya H, Ohtani K, Nagasawa T, Abe T. *Major basic protein binding to thrombomodulin potentially contributes to the thrombosis in patients with eosinophilia. Br J Haematol 1995;90:892-9.*
18) Babapulle FB. *Clonal eosinophilic disorders and the hypereosino-philic syndrome. Blood reviews 1997;11:129-45.*
19) Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. *The hypereosino-philic syndrome: Analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine 1975;54:1-27.*
20) Takai K, Sanada M. *Hypereosinophilic syndrome evolving to acute lymphoblastic leukemia. Int J Hematol 1991;54: 231-9.*
21) Esmon NL, Smirnov MD, Esmon CT. *Thrombogenic mechanisms of antiphospholipid antibodies. Thromb Haemost 1997;78:79-82.*
22) Ravel R. *Clinical laboratory medicine. 6th ed. Louis: Mosby Year book;1995. p.102-3.*
23) Harada M. Fujisawa Y, Sakisaka S, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sakamoto M, *et al. High prevalence of anticardiolipin antibodies in hepatitis C virus infection: lack of effect on thrombocytopenia and thrombotic complication. J gastroenterol 2000;4:272-7.*
24) Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Green D, Trowbridge AA, Elliott CG, *et al. Subcutaneous low-molecular-weight-heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1992;326:975-82.*
25) Comerota AJ. *An overview of thrombolytic therapy for venous thromboembolism. In: Comerota AJ. Thrombolytic therapy. Orlando: Grune & Stratton;1988. p.65-89.*
26) Bates SM, Hirsh J. *Treatment of venous thromboembolism. Thromb Haemost 1999;82:870-7.*